

HISTOLOGI KORTEKS SEREBRI TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR SETELAH PENGHENTIAN PAJANAN MONOSODIUM GLUTAMAT (MSG)

Muhammad Hadi Arwani, Heru Fajar Trianto, An An

Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Jl. Prof dr. Hadari Nawawi

Abstract : Histology Of Cortex Cerebry Male Wistar Rats (*Rattus norvegicus*) After Cessation Exposure Of Monosodium Glutamate (MSG). The aim of this study was to determine the reparation or the regeneration pyramidal cells in cortex after cessation exposure of MSG. This is an experimental study used 27 male wistar rats and divided into 3 large groups (K(+), K(-), and P). The variables data was observed in the tenth field of view thecortex cerebry with a magnification of 40x objective lens and the data was determined the average of it. Data were analyzed using Kruskall Wallis followed by Mann Whitney. Results show that the Exposure to MSG for a minimum of 28 days resulted no significant change ($p>0,05$) in the account of normal pyramidal cells and the account of damaged pyramidal cells.

Keywords: monosodium glutamate (MSG), cortex cerebry.

Abstrak : Gambaran Histologikorteks Serebri Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar Setelah Penghentian Pajanan Monosodium Glutamat (MSG). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya perbaikan atau regenerasi sel piramidal di korteks serebri setelah penghentian pajanan toksik MSG pada tikus. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan 27 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi menjadi 3 kelompok besar (K(+), K(-), dan P). Data diamati pada 10 lapang pandang korteks dengan perbesaran lensa objektif 40x dan dicari reratanya. Data kemudian dianalisa menggunakan uji *Kruskall Wallis* yang dilanjutkan dengan *Mann Whitney Test*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pajanan MSG selama minimal 28 hari tidak mengakibatkan perubahan secara signifikan ($p>0,05$) jumlah sel piramidal normal dan jumlah sel piramidal rusak.

Kata kunci: monosodium glutamat (MSG), korteks serebri

Monosodium glutamat (MSG) sering dikonsumsi sebagai suatu penyedap rasa, mengandung satu dari asam amino yang umumnya ditemukan di alam, yaitu asam glutamat (Adrienne, 1999). Asam glutamat merupakan asam amino non-esensial karena tubuh dapat memproduksinya. Asam glutamat memiliki banyak fungsi bagi sel tubuh, salah satunya sebagai sumber energi (IFIC, 1994).

MSG memiliki rasa yang unik, yaitu rasa umami yang dapat meningkatkan 4 jenis rasa lainnya (Ikeda K, 1909). Rasa umami yang terdapat pada MSG mengakibatkan MSG banyak dikonsumsi dalam berbagai produk makanan. Konsumsi MSG pada tahun 1990 di Amerika Serikat per kapitanya sebesar 0,5 g/hari dan sebesar 3 g/hari di Taiwan (Zhou BF *et al*, 2003). Konsumsi MSG per kapita pada tahun 2000 di In-

donesia rata-rata 0,6 g/hari, dengan batas konsumsi aman jika tidak melebihi 120 mg/kgBB/hari (Prawirohardjo dkk, 2000).

Glutamat dalam kadar toksik merupakan racun yang memicu rangsangan berlebihan (eksitotoksik) pada sel-sel di otak manusia. Area pada korteks serebri memiliki jumlah reseptor glutamat yang banyak sehingga lebih sensitif terhadap eksitotoksik dari glutamat tersebut (Russel L *et al*, 1994).

Korteks serebri berperan sebagai pusat belajar, memori, integrasi sensorik, analisa informasi, dan inisiasi dari respon motorik. Struktur ini terdiri dari substansi abu-abu (grisea) dan diperkirakan mengandung 10 milyar sel saraf (Snell RS, 2006). Sel saraf yang paling banyak adalah sel piramidal eferen dan merupakan sel yang mudah diamati secara mikroskopik (Mescher AL, 2009).

Beberapa penelitian mengenai efek MSG terhadap sel piramidal di korteks serebri telah dilakukan dan telah menunjukkan kerusakan (Musa MA *et al*, 2013). Penelitian lainnya juga menunjukkan adanya kemampuan regenerasi dari sel piramidal di korteks serebri (Synder EY, 1997). Berdasarkan penelitian sebelumnya yang telah menunjukkan adanya kerusakan sel piramidal di korteks serebri akibat paparan toksik MSG, peneliti ingin mengetahui adanya perbaikan/regenerasi dari sel piramidal setelah penghentian paparan toksik MSG tersebut.

METODE

Perlakuan yang dilakukan yaitu berupa pemberian akuades sebagai kontrol, pemberian MSG untuk menilai kerusakan (kelompok kontrol negatif), dan penghentian pemberian MSG untuk menilai kemampuan regenerasi/perbaikan dari sel piramidal (kelompok perlakuan). Penelitian dilakukan dalam waktu 28 hari, 42 hari, dan 56 hari. Kelompok penelitian memiliki 3 ulangan pada tiap kelompok. Tikus dimatikan setelah melewati waktu perlakuan, dan diambil organ otak untuk dijadikan preparat/sediaan. Otak tikus kemudian dijadikan preparat dengan potongan koronal dan dilakukan pengecatan *Haematoxylin-eosin* (HE). Tiap jaringan yang telah dipotong, diiris dengan ketebalan 5 μ m dengan menggunakan mikrotom. Tiap preparat diamati gambaran histologi korteks serebri dengan menggunakan mikroskop pada perbesaran 400x. Gambaran histologi korteks diambil menggunakan mikroskop kamera, dan dihitung jumlah sel piramidal normal dan sel piramidal rusak dengan menggunakan aplikasi komputer.

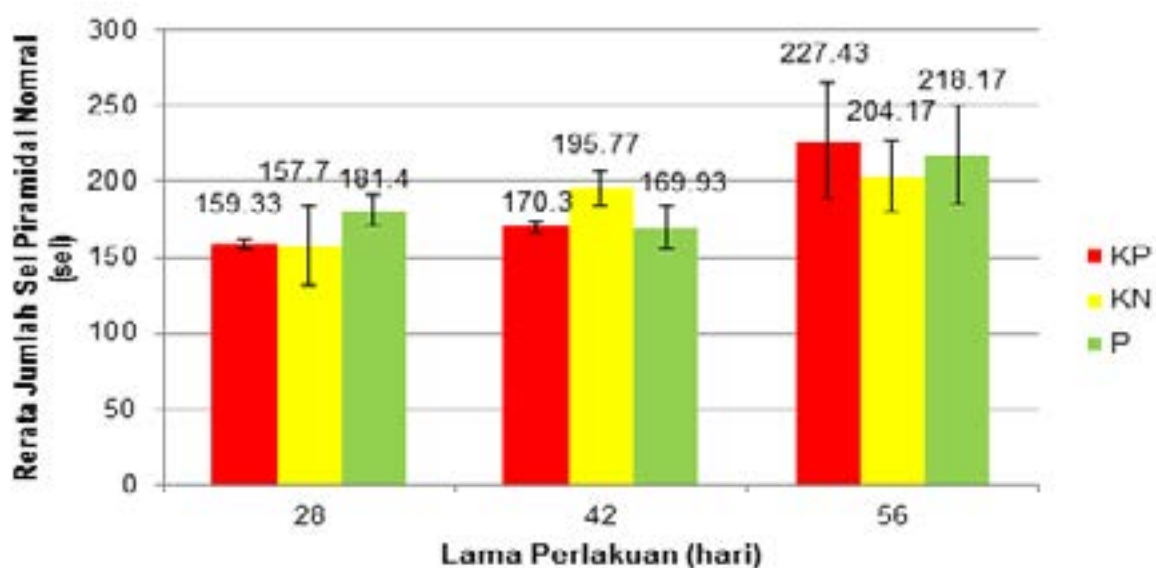
HASIL

Rerata Sel Piramidal Normal dan Sel Piramidal Rusak

Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna rerata sel piramidal normal pada seluruh kelompok perlakuan. Kelompok kontrol positif yang diberikan akuades selama 28 hari dengan rerata sel piramidal normal yaitu 159,33 sel, menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol negatif yang diberikan MSG selama 28 hari dengan rerata sel piramidal normal yaitu 157,7 sel ($p>0,05$). Kelompok kontrol positif juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna rerata sel piramidal normal dengan kelompok perlakuan yang dihentikan pemberian MSG selama 1 hari dengan rerata sel piramidal normal yaitu 181,4 sel ($p>0,05$).

Hal yang serupa juga terjadi pada kelompok kontrol positif selama 42 hari yang diberikan akuades. Kelompok kontrol positif yang diberikan akuades selama 42 hari dengan rerata sel piramidal normal yaitu 170,3 sel menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna rerata sel piramidal normal jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang diberikan MSG selama 42 hari dengan rerata sel piramidal normal yaitu 195,77 sel ($p>0,05$) dan dengan kelompok perlakuan yang dihentikan pemberian MSG selama 14 hari dengan rerata sel piramidal normal yaitu 169,93 sel ($p>0,05$).

Kelompok kontrol positif yang diberi akuades selama 56 hari dengan rerata sel piramidal normal yaitu 227,43 sel juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna rerata sel piramidal normal dengan

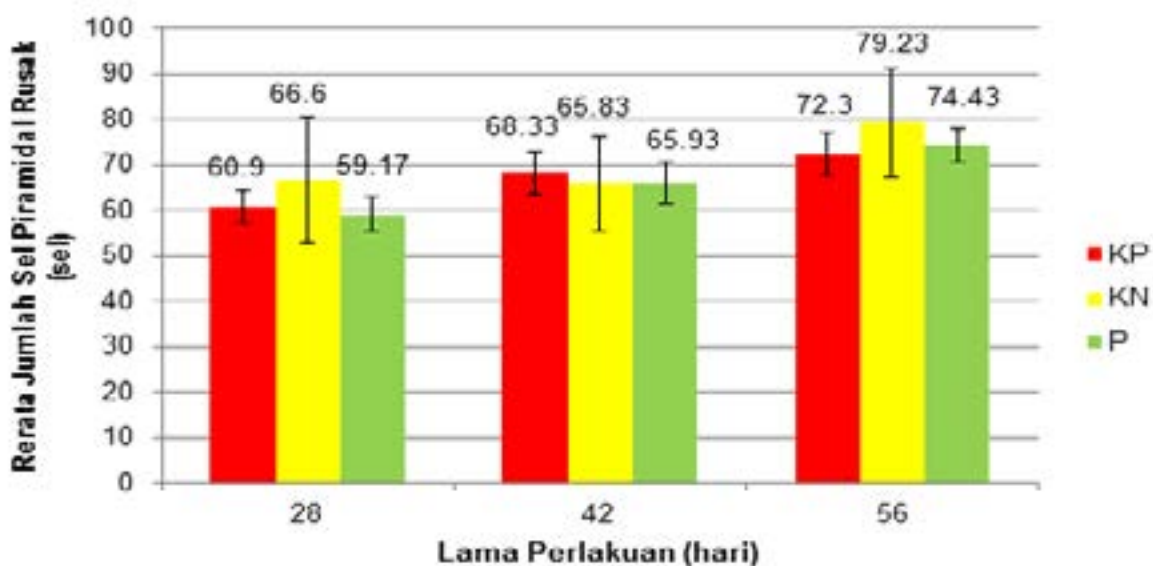


Gambar 1. Grafik Rerata Sel Piramidal Normal. K+ = Kontrol Positif; K- = Kontrol Negatif; P = Kelompok Perlakuan.

kelompok kontrol negatif yang diberi MSG selama 56 hari dengan rerata sel piramidal normal yaitu 204,17 ($p>0,05$) dan dengan kelompok perlakuan yang dihentikan pemberian MSG selama 28 hari dengan rerata sel piramidal normal yaitu 218,17 sel ($p>0,05$).

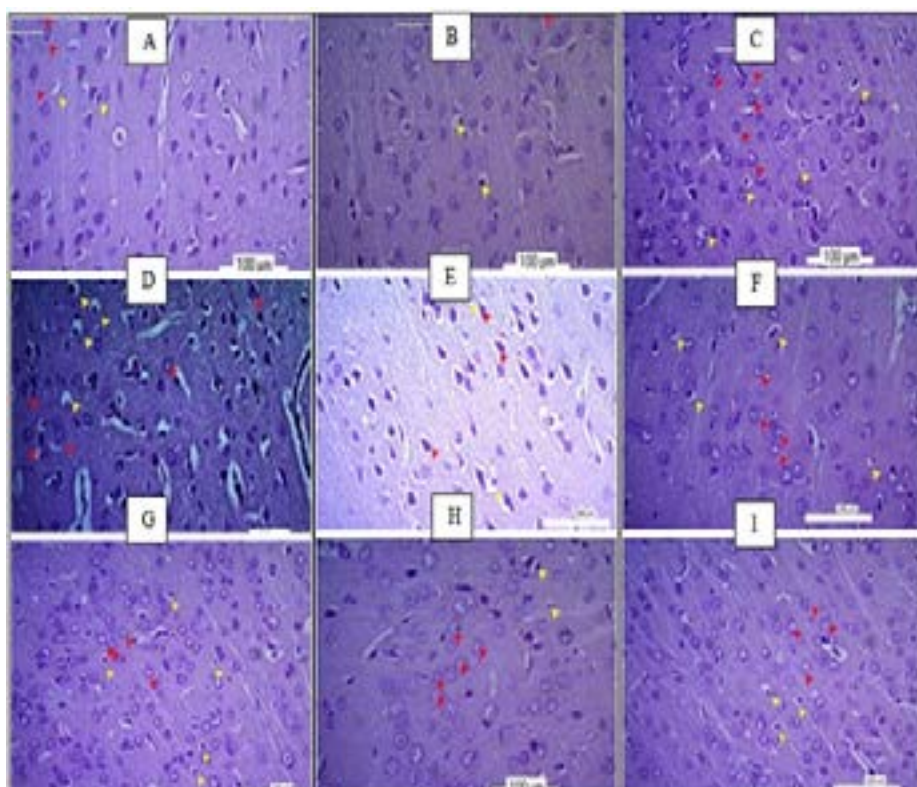
Kelompok kontrol positif selama 28 hari menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna rerata sel piramidal normal jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif 42 hari dan 56 hari ($p>0,05$). Kelompok kontrol negatif selama 28 hari dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif selama 42 hari, dan kelom-

pok kontrol negatif selama 56 hari juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna rerata sel piramidal normal ($p>0,05$). Kelompok perlakuan selama 28 hari menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna rerata sel piramidal normal jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan selama 42 hari dan kelompok perlakuan selama 56 hari ($p>0,05$). Hasil keseluruhan yang didapatkan menunjukkan bahwa MSG tidak menyebabkan perbedaan bermakna rerata sel piramidal normal antara tiap kelompok perlakuan.



Gambar 2. Grafik Rerata Sel Piramidal Rusak.

K+ = Kontrol Positif; K- = Kontrol Negatif; P = Kelompok Perlakuan



Gambar 2. Hasil Pengamatan Mikroskopik Sel Piramidal Korteks Serebri Tikus. (A) Aquadest 1,5ml/hari selama 28 hari(K(+1); (B) Aquadest 1,5ml/hari selama 42 hari (K(+2); (C) Aquadest 1,5ml/hari selama 56 hari(K(+3); (D) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari (K(-1); (E) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 42 hari (K(-2); (F) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 56 hari (K(-3); (G) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari kemudian dihentikan selama 1 hari (P1); (H) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari kemudian dihentikan selama 14 hari (P2); (I) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari kemudian dihentikan selama 28 hari (P3). Tampak gambaran sel piramidal yang rusak (panah merah) dan sel piramidal normal (panah kuning). HE, objektif 40x.

Data yang didapatkan pada analisis rerata sel piramidal rusak juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna rerata sel piramidal rusak ($p > 0,05$) pada semua kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol positif yang diberikan akuades, kelompok kontrol negatif yang diberikan MSG, maupun yang dihentikan pemberian MSG, selama 28 hari perlakuan dengan penghentian pemberian MSG selama 1 hari, 42 hari perlakuan dengan penghentian pemberian MSG selama 14 hari, dan 56 hari perlakuan dengan penghentian pemberian MSG selama 28 hari.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian MSG pada dosis 5 mg/gBB/hari tidak memiliki pengaruh bermakna terhadap kerusakan yang terjadi pada sel piramidal di korteks serebri. Hal ini dapat diketahui dari tidak adanya perbedaan bermakna antara tiap kelompok perlakuan untuk rerata sel piramidal normal maupun untuk rerata sel piramidal rusak. Hal yang menyebabkan tidak adanya perbedaan bermakna untuk rerata sel piramidal normal dan untuk rerata sel piramidal rusak, telah dijelaskan oleh penelitian lainnya yang menyatakan bahwa adanya faktor perlindungan dari sawar darah otak, astrosit, dan metabolisme glutamat di tubuh yang sangat cepat yang mengakibatkan tidak terjadinya kerusakan sel piramidal di korteks serebri akibat MSG (Lee WJ *et al*, 1998).

Sawar darah otak merupakan pelindung berkelanjutan yang melindungi otak dari akumulasi toksin di dalam otak. Sawar darah otak terdiri dari tiga komponen yaitu sel endotel yang melapisi dinding kapiler otak, membran basalis kapiler yang terdiri dari sel perisit, dan kaki-kaki astrosit yang menempel pada dinding luar kapiler otak (Snell RS, 2006). Sel-sel endotel pada kapiler otak memiliki ikatan *tight junction* antara sel-sel tersebut sehingga hanya molekul yang berukuran kecil yang dapat melintasi kapiler tersebut (Yuliana, 2013).

Zat-zat yang tidak larut ke dalam lemak seperti MSG sangat susah untuk masuk menembus sawar darah otak.

Sawar darah otak juga dilapisi oleh membran basalis kapiler otak yang terdapat sel perisit, memiliki kemampuan yaitu sebagai pengatur kontraksi dari sel endotel, makrofag endotel terhadap substansi asing yang masuk melalui darah mengakibatkan sawar darah otak sangat selektif terhadap zat yang masuk ke otak, seperti glutamat berlebih akibat pemberian MSG. Pada lapisan terluar sawar darah otak terdapat juluran sel astrosit disebut pedikel berfungsi dalam melapisi kapiler otak, dan juga memberi sinyal kepada sel endotel agar merapat jika terdapat substansi asing yang masuk ke darah, seperti glutamat berlebih dari pemberian MSG (Yuliana, 2013).

Sawar darah otak selain sebagai pelindung dari otak juga terdapat kemampuan untuk mempertahankan konsentrasi glutamat di dalam otak agar tetap rendah. Hal ini dikarenakan terdapat 5 transporter glutamat di sawar darah otak, sel saraf, dan sel *glia-excitatory amino acid transporters* 1-5 (EAATs 1-5). Transporter yang terdapat di sawar darah otak berperan dalam memindahkan kelebihan glutamat dengan bantuan kanal Na^+/K^+ .¹³

Perlindungan korteks serebri selain dari sawar darah otak dan astrosit, adalah dari kecepatan metabolisme tubuh yang sangat tinggi dalam metabolisme MSG menjadi energi. Konsentrasi glutamat akan tetap dipertahankan dalam konsentrasi 50-100 $\mu\text{mol/L}$ meskipun orang tersebut mengonsumsi MSG dalam dosis tinggi (Tsai PJ *et al*, 1999).

Proses kerusakan pada sel piramidal tetap terjadi meskipun tanpa diberikan MSG. Hal ini membuktikan bahwa adanya proses perkembangan dari otak. Selama perkembangan menjadi otak dewasa, separuh sel piramidal di otak akan mengalami apoptosis (Hutchins *et al*, 1998). Terdapat juga kemungkinan faktor pendukung stress yang mengakibatkan terjadinya kerusakan sel piramidal pada kelompok kontrol positif, pada tikus selama perlakuan (Sandi C, 2004).

Penelitian ini yang menunjukkan bahwa tidak terdapatnya perubahan bermakna rerata sel piramidal normal dan rerata sel piramidal rusak akibat pemberian MSG, memperlihatkan bahwa tidak terjadinya kerusakan di sel piramidal di korteks akibat pemberian MSG. Pemberian MSG yang tidak mengakibatkan terjadinya kerusakan sel piramidal di korteks serebri menunjukkan bahwa kemampuan dari sawar darah otak pada tikus untuk setiap kelompok perlakuan masih baik sehingga MSG tidak dapat memicu terjadinya eksitotoksisitas sel piramidal tersebut dan juga diduga dibutuhkan dosis yang lebih tinggi dari 5 mg/gBB/hari untuk dapat mengakibatkan kerusakan di sel piramidal di korteks serebri dibuktikan oleh hasil penelitian Musa *et al* (2013) yang menunjukkan terjadinya kerusakan sel piramidal di korteks serebri menggunakan dosis 2 g MSG (Musa MA *et al*, 2013). Pengamatan terhadap kemampuan regenerasi sel punca saraf tidak dapat dilakukan karena pemberian MSG tidak mengakibatkan kerusakan sel piramidal di korteks serebri.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian diatas maka diperoleh simpulan sebagai berikut: Tidak terjadi kerusakan sel-sel piramidal di korteks serebri tikus akibat pajanan MSG dengan dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari, 42 hari dan 56 hari pemberian MSG; Tidak terjadi perbaikan/regenerasi pada sel-sel piramidal di korteks

tikus setelah penghentian MSG dengan dosis 5 mg/gBB/hari selama 1 hari, 14 hari, dan 28 hari penghentian pemberian MSG.

DAFTAR RUJUKAN

- Adrienne S. The toxicity-Safety of MSG. *Acct. Res.*1999;6(4): 259-310.
- IFIC. Review of monosodium glutamate, examining the Myths. 1994.
- Ikeda K. On the taste of the salt of glutamic acid. *J Tokyo Chem Soc.*1909; 30: 820-36.
- Zhou BF, Stamler J, Dennis B, Moag-Stahlberg A, Okuda N, Robertson C, *et al.* Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study. *J Hum Hypertens.* 2003;17(9):623–30.
- Prawirohardjo W, Dwiprahasto, Kelly, dkk. Administration of Indonesian of Monosodium L Glutamate in Indonesia Food.2000.
- Russel L, and Blaylock F. Excitotoxins: The taste that kills. Health press, Santa Fe, NM. Book Review. 1994.ISBN: 0-929173-14-7.
- Snell RS. Neuroanatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran. Edisi Ke-5. Jakarta:EGC. 2006. 313p.
- Mescher AL. Histologi Dasar Junqueira: Teks dan Atlas. Edisi Ke-12. Jakarta:EGC.2009.147p.
- Musa MA, and Sunday MA. Clumping of the Nuclei Material of Pyramidal Cells of Adult Wistar Rats Following Oral Administration of Monosodium Glutamate. *Journal of Medical and Health Sciences.* 2013. ISSN: 2319–9865.
- Alao OA, Ashalou JO, Ghazal OK, and Ukwenya VO. Histological and Biochemical effects of MSG on frontal lobe of Adult Wistar Rats. *International Journal of Biomedical and Health Science.* 2010; 6 (4).
- Snyder EY, Yoon C, Flax JD, and Macklis JD. Multipotent neural precursors can differentiate toward replacement of neurons undergoing targeted apoptotic degeneration in adult mouse neocortex. *Proc. Natl Acad Sci.USA* 94, 11663-11668.1997
- Lee WJ, Hawkins RA, Viana JR, Peterson DR. Glutamine transport by the blood-brain barrier: a possible mechanism for nitrogen removal. *Am J Physiol* 1998;274:C1101–7.
- O’Kane RL, Martinez-Lopez I, DeJoseph MR, Viana JR, Hawkins RA (1999). Na⁺ dependent glutamate transporters (EAAT1, EAAT2, and EAAT3) of the blood–brain barrier. A mechanism for glutamate removal. *J Biol Chem* 274, 31891–31895.
- Tsai PJ, Huang PC (1999). Circadian variations in plasma and erythrocyte concentrations of glutamate, glutamine, and alanine in men on a diet without and with added monosodium glutamate metabolism 48, 1455–1460.
- Yuliana I. Tinjauan Histologi Sawar Darah Otak. Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, 2013;9(1).
- Sherwood L. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem Edisi ke-6. Jakarta:EGC.2012. 151p.
- Hartanto, O.S. Perubahan Sawar Darah Otak Pada Proses Inflamasi. *J. BNS.* 2006. Vol 7. No.2, pp.49-58. R
- Sershen H, Lajtha A. Capillary transport of amino acids in the developing brain. *Exp Neurol* 1976;53:465–74.
- Hutchins, JB and Barger, SW (1998). “Why neurons die: cell death in the nervous system.” *Anat Rec* 253(3): 79-90.
- Sandi C. Stress, Cognitive impairment and cell adhesion molecules. *Neuroscience.* 2004;5:917-30.
- McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev. Neuroscience.* 1992;22:105,116.
- Garattini S. Glutamic Acid, Twenty Years Later. *J Nutr.*2000;130:9018-98.